



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 100 38 639.3

**Anmeldetag:** 28. Juli 2000

**Anmelder/Inhaber:** SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Berlin/DE

**Bezeichnung:** Nichtsteroidale Entzündungshemmer

**IPC:** C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 21. Juni 2001  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
Der Präsident  
Im Auftrag

Walther

## Nichtsteroidale Entzündungshemmer

Die vorliegende Erfindung betrifft nichtsteroidale Verbindungen und deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln, die eine  
5 entzündungshemmende Aktivität aufweisen.

Neben einer großen Zahl von Steroidverbindungen, die gut am Glucocorticoidrezeptor binden und entzündungshemmend wirken (Glucocorticoide), sind nichtsteroidale Verbindungen bekannt, die zwar am  
10 Glucocorticoidrezeptor binden, für die bisher aber keine Entzündungshemmung gezeigt wurde [vgl. Nature Medicin 4 (1998) 92, Mol. Pharmacol. 52 (1997) 571]. Des weiteren wurden nichtsteroidale Verbindungen beschrieben, die sich von steroidal-Verbindungen ableiten, Affinität zum Glucocorticoidrezeptor aufweisen und wahrscheinlich rezeptorvermittelt antiinflammatorisch wirksam  
15 sind [J. Med. Chem. 36, 3278-3285]. Diese Verbindungen zeigten in den Tierexperimenten allerdings keine Vorteile gegenüber steroidal-Verbindungen, d.h. es war nicht möglich die antiinflammatorische Wirkung von metabolischen Effekten, z.B. Suppression der Nebennierenfunktion, zu trennen.

20

Weiterhin sind aus WO 98/54159 nicht steroidale Verbindungen bekannt, die eine hohe gestagene Aktivität aufweisen.

25

Aus WO 00/32584 sind Phenolderivate, die eine Wirkdissoziation aufweisen, als nicht steroidale Entzündungshemmer bekannt.

Die Stabilität der im Stand der Technik offenbarten Verbindungen ist noch verbesserungsbedürftig.

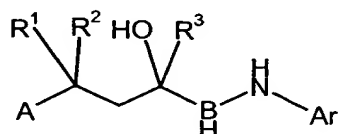
30

Es bestand daher die Aufgabe neue nicht steroidale Entzündungshemmer zur Verfügung zu stellen, die eine mindestens ebenso gute Wirkdissoziation und dabei aber eine bessere Stabilität aufweisen.

-2-

Es wurden nun stabile nichtsteroidale Verbindungen gefunden, die gut an den Glucocorticoidrezeptor binden und, vermittelt über diese Bindung, eine Entzündungshemmung bewirken. Diese Verbindungen zeigen im Tierexperiment deutliche Dissoziationen zwischen antiinflammatorischen und metabolischen Wirkungen und sind sowohl den bisher beschriebenen steroidalen, als auch den nichtsteroidalen Glucocorticoiden überlegen oder weisen zumindest eine ebenso gute Wirkung auf.

Gemäß der vorliegenden Erfindung geeignete Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, die eine entzündungshemmende Wirkung aufweisen, sind die nichtsteroidalen Verbindungen der allgemeinen Formel I



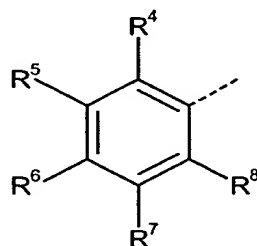
(I)

worin

$R^1$  und  $R^2$  gleich oder verschieden sind und für ein Wasserstoffatom, eine  $C_1$ - $C_5$ -Alkylgruppe oder, gemeinsam mit dem C-Atom der Kette, für einen Ring mit insgesamt 3-7 Gliedern stehen,

$R^3$  für eine  $C_1$ - $C_5$  Alkylgruppe oder eine geradkettige oder verzweigte, teilweise oder vollständig fluorierte  $C_1$ - $C_5$  Alkylgruppe stehen,

A für die Gruppe



(die unterbrochene Linie bedeutet die Verknüpfungsstelle), worin

$R^4$  bis  $R^8$  gleich oder verschieden voneinander sind und ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine Nitrogruppe, eine  $COOR^9$ -Gruppe

-3-

wobei  $R^9$  für ein Wasserstoffatom, eine  $C_1$ - $C_5$ -Alkylgruppe oder eine Benzylgruppe steht,

eine  $CONR^{10}$ -Gruppe,

wobei  $R^{10}$  für ein Wasserstoffatom oder eine  $C_1$ - $C_5$ -Alkylgruppe steht,

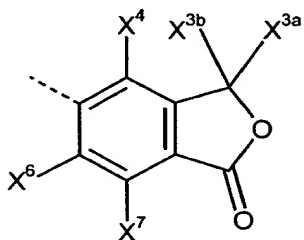
5 eine geradkettige oder verzweigte  $C_1$ - $C_5$ -Alkylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte  $C_2$ - $C_5$ -Alkenylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte  $C_2$ - $C_5$ -Alkynylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte, teilweise oder vollständig durch Fluoratome substituierte  $C_1$ - $C_5$ -Alkylgruppe, eine  $C_1$ - $C_5$ -Acylgruppe, einen Arylrest oder einen Heteroarylrest bedeuten,

10 oder

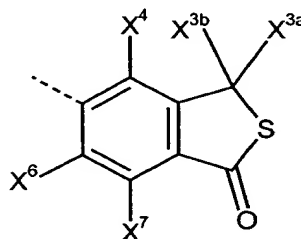
$R^4$  und  $R^5$  gemeinsam mit den beiden Kohlenstoffatomen des Ringes A einen gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen Ring mit insgesamt 5-7 Gliedern bedeuten,

B für eine Carbonyl- oder eine  $CH_2$ -Gruppe und

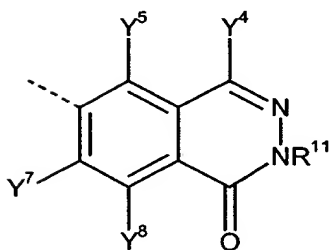
15 Ar für ein Ringsystem, ausgewählt aus der Gruppe der allgemeinen Teilformeln 1-4, stehen,



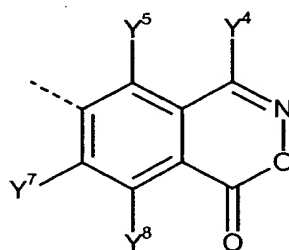
1



2



3



4

worin

die Reste  $X^{3a}$ ,  $X^{3b}$ ,  $X^4$ ,  $X^6$ ,  $X^7$  (in den Teilformeln 1 und 2) und  $Y^4$ ,  $Y^5$ ,  $Y^7$ ,  $Y^8$  (in den Teilformeln 3 und 4)

gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte  $C_1$ - $C_5$ -Alkylgruppe, oder eine geradkettige oder verzweigte, teilweise oder vollständig fluoriierte  $C_1$ - $C_5$  Alkylgruppe bedeutet,

die Reste  $X^4$ ,  $X^6$ ,  $X^7$  (in den Teilformeln 1 und 2) oder  $Y^5$ ,  $Y^7$ ,  $Y^8$  (in den Teilformeln 3 und 4) gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxygruppe, eine  $C_1$ - $C_5$ -Alkoxygruppe oder eine  $C_1$ - $C_5$ -Alkanoyloxygruppe bedeuten, und

$R^{11}$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_1$ - $C_5$ -Alkylgruppe bedeutet, sowie deren Racemate oder getrennt vorliegenden Stereoisomeren und für den Fall, daß B für eine  $CH_2$ -Gruppe steht, deren physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I mit Säuren.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können durch das Vorhandensein von Asymmetriezentren als unterschiedliche Stereoisomere vorliegen. Sowohl die Racemate als auch die getrennt vorliegenden Stereoisomere gehören zum Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die als Gruppen oder Reste definierten Substituenten in den Verbindungen der allgemeinen Formel I können jeweils die nachfolgenden Bedeutungen haben.

Die  $C_1$ - $C_5$ -Alkylgruppen  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  können geradkettig oder verzweigt sein und für eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, iso-Propyl-, n-Butyl, iso-Butyl, tert.-Butyl- oder n-Pentyl-, 2,2-Dimethylpropyl-, 2-Methylbutyl- oder 3-Methylbutylgruppe stehen.

Wenn  $R^1$  und  $R^2$  gemeinsam mit dem C-Atom der Kette einen 3-7 gliedrigen Ring bilden, so kann dieser gegebenenfalls durch 1-2 Sauerstoffatome substituiert sein und beispielsweise ein Cyclopropyl-, -butyl-, -pentyl- hexyl- oder heptylring, ein Oxetan, ein Tetrahydrofuran oder Tetrahydropyran sein.

Für eine teilweise oder vollständig fluorierte C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe kommen die teilweise oder vollständig fluorierten, oben stehenden Alkylgruppen in Betracht. Von diesen bevorzugt sind die Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe, sowie  
5 als teilweise fluorierte Alkylgruppen beispielsweise die 5,5,5,4,4-Pentafluorpentyl- oder 5,5,5,4,4,3,3-Heptafluorpentylgruppe.

Die Substituenten des Phenylringes A können unabhängig voneinander die in den Ansprüchen definierten Bedeutungen wie ein Wasserstoffatom, ein  
10 Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine Nitrogruppe, eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkenylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkynylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte, teilweise oder vollständig durch Fluoratome substituierte C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Acylgruppe, einen Arylrest oder  
15 einen Heteroarylrest haben.

Bevorzugt werden Phenylringe A, die 1-3 von Wasserstoff verschiedene Substituenten tragen.

Außerdem können R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam mit den beiden Kohlenstoffatomen  
20 des Ringes A einen gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen Ring mit insgesamt 5-7 Gliedern bedeuten, wie zum Beispiel Indan, Naphthalin, Tetrahydronaphthalin, Benzocycloheptan.

Die Bezeichnung Halogenatom bedeutet ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome.  
25 Bevorzugt ist ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom.

Für eine C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkenylgruppe kommen beispielsweise eine Vinyl-, 2-substituierte Vinylgruppe, 1-Propenyl-, 2-Propenyl-, 2- oder 3-substituierte 2-Propenylgruppe, 1-Butenyl-, 2-Butenyl-, 3-Butenyl-, 1-Methyl-2-propenyl-, 2-  
30 Methyl-2-propenyl-, 1-Pentenyl-, 1-Methyl-1-butenyl-, 2-Methyl-1-butenyl-, 3-Methyl-1-butenylgruppe in Betracht. Bevorzugt werden die Alkenylgruppen, die in der 1- oder 2-Position die Doppelbindung tragen. Als Substituenten für die

Vinylgruppe oder die Propenylgruppe kommen vor allem die Methyl- oder die Ethylgruppe in Frage.

Unter einer C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkynylgruppe wird beispielsweise eine Ethinyl-, 1-Propinyl-, 2-Propinyl, 1-Butinyl-, 2-Butinyl, 3-Methyl-1-butinyl-, 4-Methyl-1-butinyl- oder 1-Pentinylgruppe verstanden. Bevorzugt werden die Alkynylgruppen, die in der 1- oder 2-Position eine Dreifachbindung tragen.

Mit C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Acylgruppe sind beispielsweise eine Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, n-Butyroyl, 2-Methylpropionyl-, n-Valeroyl, 2-Methylbutyroyl-, 3-Methylbutyroyl- oder eine Pivaloylgruppe gemeint.

Aryl bedeutet eine Phenylgruppe oder eine substituierte Phenylgruppe

Als Substituenten der Arylgruppe kommen Halogenatome, die Cyano-, Nitro-, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxy-, Amino-, Hydroxy-, Carboxy- und C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkanoylgruppen, verzweigte und unverzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppen, verzweigte und unverzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppen, die fluoriert sein können, in Frage.

Heteroaryl umfaßt aromatische heterocyclische 5- und 6-Ringe, die im Ring 1-3 weitere Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff, oder Schwefel enthalten können. Bevorzugt werden heterocyclische Fünfringe. Im besonderen seien Furyl, Thienyl, Pyridyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Imidazolyl genannt.

25

Die Heteroarylgruppen können gegebenenfalls substituiert sein durch verzweigte und unverzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppen, verzweigte und unverzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppen die fluoriert sein können und Halogenatome.

Die für die Reste X<sup>n</sup>, Y<sup>o</sup> möglichen Hydroxygruppen können gegebenenfalls als Ether oder Ester vorliegen, die im folgenden definiert sind:

Als C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe zur Veretherung von Hydroxygruppen kommen die oben genannten Alkylgruppen in Frage, insbesondere eine Methyl- oder Ethylgruppe.

Als C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkanoylgruppe zur Veresterung von Hydroxygruppen kommt eine Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-, iso-Butyryl-, Valeryl- oder iso-Valeryl- oder Pivaloylgruppe in Betracht, vorzugsweise eine Acetylgruppe.

5

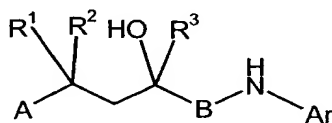
Als C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Acylgruppe zur Veresterung von Hydroxygruppen seien beispielsweise die vorstehend genannten Alkanoylgruppen, vorzugsweise wiederum eine Acetylgruppe, oder eine Benzoyl-, Toluoyl-, Phenylacetyl-, Acryloyl-, Cinnamoyl- oder Cyclohexylcarbonylgruppe, genannt.

10

Als C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkanoyloxygruppe für X<sup>4</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>7</sup> oder Y<sup>8</sup> kommt eine Formyloxy-, Acetoxy-, Propionyloxy-, Butyryloxy-, iso-Butyryloxy-, Valeryloxy- oder iso-Valeryloxygruppe in Betracht, vorzugsweise eine Acetoxygruppe.

15 Nichtsteroidale Verbindungen als solche mit einem gemischten Profil aus gestagener und androgener Aktivität in unterschiedlicher Ausprägung sind bereits Gegenstand der WO 98/54159 . Die gemäß vorliegender Patentanmeldung zur Herstellung von Arzneimitteln mit entzündungshemmender Wirksamkeit zu verwendenden Verbindungen der  
20 allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 fallen in den Umfang der in der WO 98/54159 enthaltenen allgemeinen Formel, sind dort jedoch nicht als Gruppe bevorzugt oder als Verbindungen direkt offenbart. Sie sind somit neu und erfüllen aufgrund der für sie aufgefundenen entzündungshemmenden, von metabolischen Effekten dissoziierten Wirkung, auch das  
25 Patentierungserfordernis der erfinderischen Tätigkeit.

Im Stand der Technik bisher nicht offenbart sind die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel I



(1)

30

worin

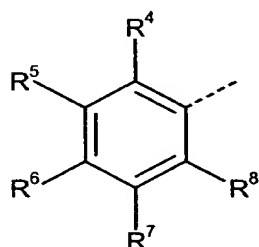


-8-

$R^1$  und  $R^2$  gleich oder verschieden sind und für ein Wasserstoffatom, eine  $C_1$ - $C_5$ -Alkylgruppe oder, gemeinsam mit dem C-Atom der Kette, für einen Ring mit insgesamt 3-7 Gliedern stehen,

$R^3$  für eine  $C_1$ - $C_5$  Alkylgruppe oder eine geradkettige oder verzweigte, teilweise oder vollständig fluoriierte  $C_1$ - $C_5$  Alkylgruppe stehen,

A für die Gruppe



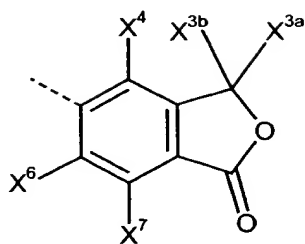
(die unterbrochene Linie bedeutet die Verknüpfungsstelle), worin  $R^4$  bis  $R^8$  gleich oder verschieden voneinander sind und ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine Nitrogruppe, eine  $COOR^9$ -Gruppe wobei  $R^9$  für ein Wasserstoffatom, eine  $C_1$ - $C_5$ -Alkylgruppe oder eine Benzylgruppe steht, eine  $CONR^{10}$ -Gruppe, wobei  $R^{10}$  für ein Wasserstoffatom oder eine  $C_1$ - $C_5$ -Alkylgruppe steht, eine geradkettige oder verzweigte  $C_1$ - $C_5$ -Alkylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte  $C_2$ - $C_5$ -Alkenylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte  $C_2$ - $C_5$ -Alkynylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte, teilweise oder vollständig durch Fluoratome substituierte  $C_1$ - $C_5$ -Alkylgruppe, eine  $C_1$ - $C_5$ -Acylgruppe, einen Arylrest oder einen Heteroarylrest bedeuten, oder

$R^4$  und  $R^5$  gemeinsam mit den beiden Kohlenstoffatomen des Ringes A einen gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen Ring mit insgesamt 5-7 Gliedern bedeuten,

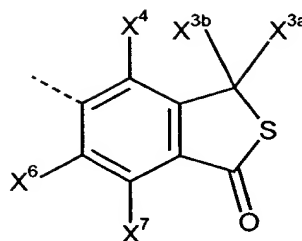
B für eine Carbonyl- oder eine  $CH_2$ -Gruppe und

Ar für ein Ringsystem, ausgewählt aus der Gruppe der allgemeinen Teilformeln 1-4, stehen,

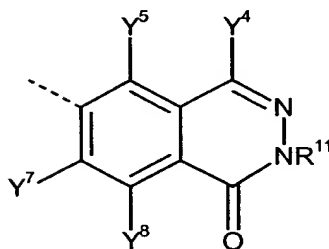
-9-



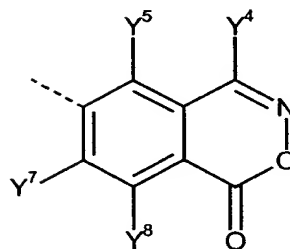
1



2



3



4

5        worin

die Reste  $X^{3a}$ ,  $X^{3b}$ ,  $X^4$ ,  $X^6$ ,  $X^7$  (in den Teilformeln 1 und 2) und  $Y^4$ ,  $Y^5$ ,  $Y^7$ ,  $Y^8$  (in den Teilformeln 3 und 4)

gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte  $C_1$ - $C_5$ -Alkylgruppe, oder eine geradkettige oder verzweigte, teilweise oder vollständig fluoriierte  $C_1$ - $C_5$  Alkylgruppe bedeutet,

10

die Reste  $X^4$ ,  $X^6$ ,  $X^7$  (in den Teilformeln 1 und 2) oder  $Y^5$ ,  $Y^7$ ,  $Y^8$  (in den Teilformeln 3 und 4)

gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxygruppe, eine  $C_1$ - $C_5$ -Alkoxygruppe oder eine  $C_1$ - $C_5$ -Alkanoyloxygruppe bedeuten, und

15

$R^{11}$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_1$ - $C_5$ -Alkylgruppe bedeutet,

sowie deren Racemate oder getrennt vorliegenden Stereoisomeren und für den Fall, daß B für eine  $CH_2$ -Gruppe steht, deren physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I mit Säuren

20

mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste  $R^4$  bis  $R^8$  eine  $\text{COOR}^9$ -Gruppe, wobei  $R^9$  für ein Wasserstoffatom, eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ -Alkylgruppe oder eine Benzylgruppe steht, eine  $\text{CONR}^{10}$ -Gruppe, wobei  $R^{10}$  für ein Wasserstoffatom oder eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ -Alkylgruppe steht, eine Aryl- oder Heteroarylgruppe bedeutet  
5 oder  $R^4$  und  $R^5$  gemeinsam mit den beiden Kohlenstoffatomen des Ringes A einen gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen Ring mit insgesamt 5-7 Gliedern bedeuten.

Die nachstehend namentlich aufgeführten Verbindungen der allgemeinen Formel I fallen zwar in den Umfang der in der WO 98/54159 enthaltenen  
10 allgemeinen Formel, sind aber dort nicht namentlich vorbeschrieben. Sie sind somit neu und erfüllen aufgrund der für sie aufgefundenen entzündungshemmenden, von metabolischen Effekten dissoziierten Wirkung, auch das Patentierungserfordernis der erfinderischen Tätigkeit. Diese Verbindungen als solche gehören deshalb ebenfalls zum Gegenstand der  
15 vorliegenden Erfindung:

6-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-  
4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on  
5-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-  
20 trifluormethylvaleroylamino]phthalid  
6-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-  
methyl-2,3-benzoxazin-1-on  
5-[4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-  
trifluormethylvaleroylamino]phthalid  
25 6-[4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-  
methyl-2,3-benzoxazin-1-on  
5-[4-(3-Fluor-4-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-  
trifluormethylvaleroylamino]phthalid  
6-[4-(3-Fluor-4-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-  
30 methyl-2,3-benzoxazin-1-on  
6-[4-(2-Brom-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-  
methyl-2,3-benzoxazin-1-on

6-[4-(Indan-4'-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

6-[4-(5-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

5 6-[4-(2-Cyano-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

6-[4-(2-Ethenyl-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

10 6-[4-(2-Ethyl-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

6-[4-(5-Fluor-2-phenylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

6-[4-{5-Fluor-2-(furan-2'-yl)phenyl}-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

15 6-[4-(2-Brom-3,5-difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

Im Falle, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel I ( $B = -CH_2-$ ) als Salze vorliegen, kann dies beispielsweise in der Form des Hydrochlorids, Sulfats, Nitrats, Phosphats, Pivalats, Maleats, Fumarats, Tartrats, Benzoats, Mesylats  
20 sein.

Wenn die erfindungsgemäßen Verbindungen als racemische Gemische vorliegen, können sie nach dem Fachmann geläufigen Methoden der Racemattrennung in die reinen, optisch aktiven Formen aufgetrennt werden. Beispielsweise lassen sich die racemischen Gemische durch Chromatographie  
25 an einem selbst optisch aktiven Trägermaterial (CHIRALPAK AD®) in die reinen Isomere trennen. Es ist auch möglich, die freie Hydroxygruppe in einer racemischen Verbindung der allgemeinen Formel I mit einer optisch aktiven Säure zu verestern und die erhaltenen diastereoisomeren Ester durch fraktionierte Kristallisation oder chromatographisch zu trennen und die  
30 getrennten Ester jeweils zu den optisch reinen Isomeren zu verseifen. Als optisch aktive Säure kann beispielsweise Mandelsäure, Camphersulfonsäure oder Weinsäure verwendet werden.

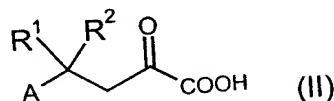
## Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können erhalten werden, indem ausgehend von einer käuflich erhältlichen oder nach bekannten Methoden zugänglichen Phenylverbindung die Kette  $C(R^1)(R^2)-CH_2-C(OH)(R^3)-B-NH-Ar$  aufgebaut wird, wobei im letzten Schritt der Rest  $R^3$  eingeführt oder unter Bildung einer Amidbindung das Ringsystem der Formeln (1), (2), (3) oder (4) eingeführt wird.

eingeführt wird.  
Gewünschtenfalls lassen sich Verbindungen, die nach einem der  
10 nachstehenden Verfahren hergestellt wurden und in denen A ein substituierter  
aromatischer Ring ist, nach bekannten Verfahren an diesem aromatischen Rest  
selektiv substituieren. Beispiele für dieses Verfahren sind die katalytische  
Hydrierung von Mehrfachbindungen, die Nitrierung und die Halogenierung.  
Halogen und Nitrosubstitutionen bieten darüber hinaus die Möglichkeiten zu  
weiteren Modifikationen. So können etwa Arylbromide mit Bor-, Zinn- oder  
15 Zinkreagenzien unter Palladiumkatalyse in der dem Fachmann bekannten  
Weise umgesetzt werden. Nitroverbindungen können zu Anilinderivaten  
reduziert werden, beispielsweise hydrogenolytisch, oder mit Metallen, wie. z.B.  
Eisen oder Zink. Die Anilinderivate können nach Diazotierung in bekannter  
20 Weise weiterumgesetzt werde, beispielsweise im Sinne von  
Sandmeyerreaktionen.

(A) Für B = Carbonylgruppe

25 Eine  $\alpha$ -Ketocarbonsäure der allgemeinen Formel II



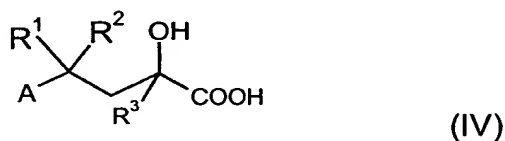
worin  $A$ ,  $R^1$  und  $R^2$  die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben,  
wird entweder

30 wird entweder  
gegebenenfalls verestert, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

-13-



- 5 worin  $R^3$  die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat und  $R^{12}$  eine  $C_1$ - $C_5$ -Alkylgruppe bedeutet,  
in Gegenwart eines Katalysators oder mit einer Alkylmetallverbindung,  
beispielsweise einem Grignard-Reagenz oder einem Lithiumalkyl, zu einer  
Verbindung der Formel IV



- 10 umgesetzt. Als Katalysator kommen Fluorid-Salze oder basische Verbindungen wie Alkalicarbonate infrage (J. Am. Chem. Soc. **111**, 393 (1989)).  
Gegebenenfalls wird der Ester wieder gespalten und anschließend mit einer  
15 Verbindung der allgemeinen Formel V



- 20 wobei  $R^9$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_1$ - $C_5$  Acylgruppe bedeutet und Ar die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat,  
umgesetzt, wobei anschließend der Rest  $R^9$  abgespalten wird, um zu einer  
Verbindung der Formel I zu gelangen  
oder  
direkt mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

25



- wobei  $R^9$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_1$ - $C_5$  Acylgruppe bedeutet und Ar die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat,

-14-

gegebenenfalls nach Aktivierung der Säurefunktion durch z.B. Überführung in das Säurechlorid, umgesetzt, wobei anschließend in beliebiger Reihenfolge der Rest  $R^9$  abgespalten wird und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III

5

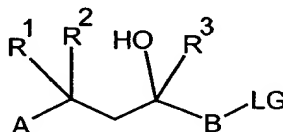


worin  $R^3$  und  $R^{12}$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt wird, um zu einer Verbindung der Formel I zu gelangen.

10

(B)

Eine Verbindung der allgemeinen Formel VI



(VI)

15 worin A, B,  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die in Formel I angegebene Bedeutung haben und LG eine beliebige Fluchtgruppe bedeutet, wird mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V

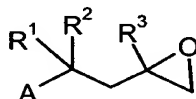


20 wobei  $R^9$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_1$ - $C_5$  Acylgruppe bedeutet und Ar die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat, umgesetzt, wobei anschließend der Rest  $R^9$  abgespalten wird, um zu einer Verbindung der Formel I zu gelangen.

Die Verbindung der allgemeinen Formel VI kann dabei gegebenenfalls auch nur  
 25 als Zwischenprodukt, das wenn gewünscht isoliert, oder auch nur in situ erzeugt werden kann, gebildet werden. z.B. kann es sich um ein intermediär aus einer entsprechenden Carbonsäure gebildetes Säurechlorid handeln. Als  
 Fluchtgruppen seien dafür beispielsweise ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder wenn kein intermediäres Säurechlorid gebildet wird, der Mesylatrest oder  
 30 Tosylatrest genannt.

(C)

Für die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen in denen B eine CH<sub>2</sub>-Gruppe bedeutet, wird eine Verbindung der allgemeinen Formel VI



5

(VI)

worin A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die in Formel I angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V



10 wobei R<sup>9</sup> und Ar die unter B angegebenen Bedeutungen haben, in einem Lösungsmittel oder ohne ein solches umgesetzt, wobei gegebenenfalls anschließend der Rest R<sup>9</sup> abgespalten wird, um zu einer Verbindung der Formel I mit B in der Bedeutung einer CH<sub>2</sub>-Gruppe zu gelangen.

15 Von den vorstehenden Verfahrensvarianten sind (A) und (B) für die Herstellung aller Verbindungen, die unter die allgemeine Formel I fallen, geeignet.

Mit der Variante (C) sind Verbindungen der allgemeinen Formel I herstellbar, worin B für eine CH<sub>2</sub>-Gruppe steht.

20

Im Glucocorticoid - Rezeptor (GR) - Bindungstest unter Verwendung von Cytosolpräparationen aus Thymushomogenaten der Ratte und von [<sup>3</sup>H]-Dexamethason als Bezugssubstanz zeigen die Verbindungen der Formel I eine hohe bis sehr hohe Affinität zum GR.

25

Des weiteren zeigen diese Verbindungen im Mineralcorticoid - Rezeptor (MR) - Bindungstest unter Verwendung von Cytosolpräparationen aus Ratten Hippocampi und von [<sup>3</sup>H]-Aldosteron als Bezugssubstanz Affinitäten zum MR.

30

Als wesentlicher, molekularer Mechanismus für die anti - inflammatorische Wirkung von Glucocorticoiden wird die durch den GR vermittelte Hemmung der Transkription von Cytokinen, Adhäsionsmolekülen, Enzymen und anderer pro -



inflammatorischen Faktoren angesehen. Diese Hemmung wird durch eine Interaktion des GR mit anderen Transkriptionsfaktoren, z.B. AP-1 und NF-kappa-B, bewirkt (zur Übersicht siehe Cato, ACB and Wade E, BioEssays **18**, 371-378 1996).

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen die durch Lipopolysaccharid (LPS) ausgelöste Sekretion des Cytokins IL-8 in der menschlichen Monozytenzelle THP-1. Die Konzentration der Cytokine wurde im Überstand mittels kommerziell erhältlicher ELISA-Kits bestimmt.

10

Die anti - inflammatorische Wirkung der Verbindungen der allgemeinen Formel I wurden im Tierexperiment durch Testen in der Crotonöl - induzierten Entzündung in der Ratte und der Maus getestet. Hierzu wurde den Tieren Crotonöl in ethanolischer Lösung topisch auf die Ohren appliziert. Die Tests Substanzen wurden gleichzeitig oder zwei Stunden vor dem Crotonöl ebenfalls topisch oder systemisch appliziert. Nach 16-24 Stunden wurden das Ohrgewicht als Maß für das entzündliche Ödem, die Peroxidaseaktivität als Maß für die Einwanderungen von Granulozyten und die Elastaseaktivität als Maß für die Einwanderung von neutrophilen Granulozyten gemessen. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen in diesem Test sowohl nach topischer, als auch nach systemischer Applikation die drei oben genannten Entzündungsparameter.

15

20

25

30

Eine der häufigsten unerwünschten Wirkungen einer Glucocorticoid - Therapie ist der sogenannte "Steroiddiabetes" [vgl. Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998]. Ursache hierfür ist die Stimulation der Gluconeogenese in der Leber durch Induktion der hierfür verantwortlichen Enzyme und durch freie Aminosäuren, die aus dem Abbau von Proteinen (katabole Wirkung der Glucocorticoide) entstehen. Ein Schlüsselenzym des katabolen Stoffwechsels in der Leber ist die Tyrosinaminotransferase (TAT). Die Aktivität dieses Enzyms kann photometrisch aus Leberhomogenaten bestimmt werden und stellt ein gutes Maß für die

unerwünschten metabolischen Wirkungen der Glucocorticoide dar. Zur Messung der TAT - Induktion werden die Tiere 8 Stunden nach Gabe der Testsubstanzen getötet, die Leber entnommen und die TAT - Aktivität im Homogenat gemessen. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I induzieren  
5 in diesem Test in Dosen, in denen sie anti - inflammatorisch wirksam sind, nicht oder nur in geringem Maße die Tyrosinaminotransferase.

Zusammenfassend zeigen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I gegenüber den bisherig verwendeten steroidal Glucocorticoiden folgende  
10 Eigenschaften:

- nichtsteroidale Struktur (d.h. die Substanzen sind noch wirksam bei Patienten, die aufgrund einer allergischen Reaktion gegen die Steroidgrundstrukturen herkömmlicher Glucocorticoide für die Therapie mit diesen nicht mehr zugänglich sind (vgl. Lutz, ME, el-Azhary RA, Mayo Clin. Proc. 72, 1141-1144,  
15 1997).
- ähnlich gute anti - inflammatorische Wirkung bei geringer metabolischer Wirkung

Aufgrund ihrer anti - inflammatorischen und zusätzlichen anti - allergischen, immunsuppressiven und anti - proliferativen Wirkung können die  
20 erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I als Medikamente zur Behandlung oder Prophylaxe folgender Krankheitszustände bei Säugetieren und Menschen Verwendung finden: Dabei steht der Begriff „ERKRANKUNG“ für die folgenden Indikationen:

25

(i) Lungenerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen jeglicher Genese, vor allem Asthma bronchiale
- 30 - Bronchitis unterschiedlicher Genese
- Alle Formen der restriktiven Lungenerkrankungen, vor allem allergische Alveolitis,
- Alle Formen des Lungenödems, vor allem toxisches Lungenödem

- Sarkoidosen und Granulomatosen, insbesondere Morbus Boeck

(ii) Rheumatische Erkrankungen / Autoimmunerkrankungen / Gelenkerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- 5 - Alle Formen rheumatischer Erkrankungen, insbesondere rheumatoide Arthritis, akutes rheumatisches Fieber, Polymyalgia rheumatica
- Reaktive Arthritis
- Entzündliche Weichteilerkrankungen sonstiger Genese
- Arthritische Symptome bei degenerativen Gelenkerkrankungen (Arthrosen)
- 10 - Traumatische Arthritiden
- Kollagenosen jeglicher Genese, z.B. systemischer Lupus erythematoses, Sklerodermie, Polymyositis, Dermatomyositis- Sjögren-Syndrom, Still-Syndrom, Felty-Syndrom

(iii) Allergien, die mit entzündlichen, und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- 15 - Alle Formen allergischer Reaktionen, z.B. Quincke Ödem, Heuschnupfen, Insektenstich, allergische Reaktionen auf Arzneimittel, Blutderivate, Kontrastmittel etc., Anaphylaktischer Schock, Urtikaria, Kontakdermatitis

(iv) Gefäßentzündungen (Vaskulitiden)

- 20 - Panarteriitis nodosa, Arteriitis temporalis, Erythema nodosum

(v) Dermatologische Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- Atopische Dermatitis (vor allem bei Kindern)
- Psoriasis
- 25 - Pityriasis rubra pilaris
- Erythematöse Erkrankungen, ausgelöst durch unterschiedlichen Noxen, z.B. Strahlen, Chemikalien, Verbrennungen etc.
- Bullöse Dermatosen
- Erkrankungen des lichenoiden Formenkreises,
- 30 - Pruritus (z. B. allergischer Genese)
- Seborrhoisches Ekzem
- Rosacea
- Pemphigus vulgaris

- Erythema exsudativum multiforme
  - Balanitis
  - Vulvitis
  - Haarausfall wie Alopecia areata
  - 5 - Cutane T – Zell - Lymphome
- (vi) Nierenerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
- Nephrotisches Syndrom
  - Alle Nephritiden
- 10 (vii) Lebererkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
- akuter Leberzellzerfall
  - akute Hepatitis unterschiedlicher Genese, z.B. viral, toxisch, arzneimittelinduziert
  - 15 - chronisch aggressive und / oder chronisch intermittierende Hepatitis
- (viii) Gastrointestinale Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
- regionale Enteritis (Morbus Crohn)
  - Colitis Ulcerosa
  - 20 - Gastritis
  - Refluxoesophagitis
  - Gastroenteritiden anderer Genese, z.B. einheimische Sprue
- (ix) Proktologische Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
- 25 - Analekzem
  - Fissuren
  - Hämorrhoiden
  - idiopathische Proktitis
- (x) Augenerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
- 30 - allergische Keratitis, Uveitis, Iritis,
  - Konjunktivitis
  - Blepharitis

- Neuritis nervi optici
- Chorioiditis
- Ophtalmia sympathica

5 (xi) Erkrankungen des Hals-Nasen-Ohren-Bereiches, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- allergische Rhinitis, Heuschnupfen
- Otitis externa, z.B. bedingt durch Kontaktexem, Infektion etc.
- Otitis media

10 (xii) Neurologische Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- Hirnödeme, vor allem Tumor-bedingtes Hirnödem
- Multiple Sklerose
- akute Encephalomyelitis
- Meningitis
- 15 - verschieden Formen von Krampfanfällen, z.B. BNS-Krämpfe

(xiii) Bluterkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- Erworbene hämolytische Anämie
- Idopathische Thrombocytopenia

20 (xiv) Tumorerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- Akute lymphatische Leukämie
- Maligne Lymphome
- Lymphogranulomatosen
- 25 - Lymphosarkome
- Ausgedehnte Metastasierungen, vor allem bei Mamma- Bronchial- und Prostatakarzinom

(xv) Endokrine Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- 30
- Endokrine Orbitopathie
  - Thyreotoxische Krise
  - Thyreoiditis de Quervain
  - Hashimoto Thyreoiditis

- Morbus Basedow

(xvi) Organ- und Gewebstransplantationen , Graft-versus-host-disease(xvii)

Schwere Schockzustände, z.B anaphylaktischer Schock , systemic inflammatory response syndrome (SIRS)

5 (xviii)Substitutionstherapie bei:

- angeborene primäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. kongenitales adrenogenitales Syndrom

- erworbene primäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. Morbus Addison, autoimmune Adrenalitits, postinfektiös, Tumoren, Metastasen etc.

10 - angeboren sekundäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. kongenitaler Hypopituitarismus

- erworbene sekundäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. postinfektiös, Tumoren etc.

15 (xix) Emesis, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- z.B. in Kombination mit einem 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten bei Zytostika - bedingten Erbrechen.

(xx) Schmerzen bei entzündlicher Genese, z.B. Lumbago

20 Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Therapie und Prophylaxe weiterer oben nicht genannter Krankheitszustände eingesetzt werden, für die heute synthetische Glucocorticoide verwendet werden (siehe dazu Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, 25 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998).

Alle zuvor genannten Indikationen (i) bis (xx) sind ausführlich beschrieben in Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998.

30

Für die therapeutische Wirkungen bei den oben genannten Krankheitszuständen ist die geeignete Dosis unterschiedlich und hängt beispielsweise von der Wirkstärke der Verbindung der allgemeinen Formel I,

dem Wirt, der Art der Verabreichung und der Art und der Schwere der zu behandelnden Zustände, sowie der Verwendung als Prophylaktikum oder Therapeutikum ab.

5 Die Erfindung liefert weiterhin

(i) die Verwendung eines der erfindungsgemäßen Verbindung gemäß Formel I oder deren Gemisch zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von einer ERKRANKUNG;

10 (ii) ein Verfahren zur Behandlung von einer ERKRANKUNG, welches Verfahren eine Verabreichung einer Verbindungsmenge gemäß der Erfindung umfaßt, wobei die Menge die Krankheit unterdrückt, und wobei die Verbindungsmenge einem Patienten gegeben wird, der ein solches Medikament benötigt;

15 (iii) eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von einer ERKRANKUNG, welche Behandlung eines der erfindungsgemäßen Verbindungen oder deren Gemisch und wenigstens einen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoff umfaßt.

20 Im allgemeinen sind bei Tieren zufriedenstellende Resultate zu erwarten, wenn die täglichen Dosen einen Bereich von 1 µg bis 100.000 µg der erfindungsgemäßen Verbindung pro kg Körpergewicht umfassen. Bei größeren Säugetieren, beispielsweise dem Menschen, liegt eine empfohlene tägliche Dosis im Bereich von 1 µg bis 100.000 µg pro kg Körpergewicht. Bevorzugt ist eine Dosis von 10 bis 30.000 µg pro kg Körpergewicht, mehr bevorzugt eine  
25 Dosis von 10 bis 10.000 µg pro kg Körpergewicht. Zum Beispiel wird diese Dosis zweckmäßigerweise mehrmals täglich verabreicht. Zur Behandlung eines akuten Schocks (z.B. anaphylaktischer Schock) können Einzeldosen gegeben werden, die deutlich über den oben genannten Dosen liegen.

30 Die Formulierung der pharmazeutischen Präparate auf Basis der neuen Verbindungen erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man den Wirkstoff mit den in der Galenik gebräuchlichen Trägersubstanzen, Füllstoffen, Zerfallsbeeinflussern, Bindemitteln, Feuchthaltemitteln, Gleitmitteln,

Absorptionsmitteln, Verdünnungsmitteln, Geschmackskorrigentien, Färbemitteln usw., verarbeitet und in die gewünschte Applikationsform überführt. Dabei ist auf Remington's Pharmaceutical Science, 15<sup>th</sup> ed. Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980) hinzuweisen.

5

Für die orale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver, Granulate, Pastillen, Suspensionen, Emulsionen oder Lösungen in Frage.

10

Für die parenterale Applikation sind Injektion- und Infusionszubereitungen möglich.

15

Für die intraartikulären Injektion können entsprechend zubereitet Kristallsuspensionen verwendet werden.

Für die intramuskuläre Injektion können wässrige und ölige Injektionslösungen oder Suspensionen und entsprechende Depotpräparationen Verwendung finden.

20

Für die rektale Applikation können die neuen Verbindungen in Form von Suppositorien, Kapseln, Lösungen (z.B. in Form von Klysmen) und Salben sowohl zur systemischen, als auch zur lokalen Therapie verwendet werden.

25

Zur pulmonalen Applikation der neuen Verbindungen können diese in Form von Aerosolen und Inhalaten verwendet werden.

30

Für die lokale Anwendung an Augen, äußerem Gehörgang, Mittelohr, Nasenhöhle und Nasennebenhöhlen können die neuen Verbindungen als Tropfen, Salben und Tinkturen in entsprechenden pharmazeutischen Zubereitungen verwendet werden.

Für die topische Auftragung sind Formulierungen in Gelen, Salben, Fettsalben, Cremes, Pasten, Puder, Milch und Tinkturen möglich. Die Dosierung der



Verbindungen der allgemeinen Formel I sollte in diesen Zubereitungen 0.01% - 20% betragen, um eine ausreichende pharmakologische Wirkung zu erzielen.

Die Erfindung umfaßt ebenfalls die erfindungsgemäßen Verbindungen der  
5 allgemeinen Formel I als therapeutischen Wirkstoff. Weiterhin gehört zur  
Erfindung die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I als  
therapeutischen Wirkstoff zusammen mit pharmazeutisch verträglichen und  
annehmbaren Hilfsstoffen und Trägerstoffen. Ebenfalls umfaßt die Erfindung  
eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eines der pharmazeutisch  
10 aktiven, erfindungsgemäßen Verbindungen oder deren Gemisch und ein  
pharmazeutisch verträgliches Salz oder pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe  
und Trägerstoffe enthält.

Die nachstehenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung ohne sie darauf beschränken zu wollen.

### Experimenteller Teil

5

#### Beispiel 1

**6-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**

#### Beispiel 2

10 **5-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]phthalid**

### Vorstufen

15 **2-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-methylpropionitril**

5,25 g (5-Fluor-2-methylphenyl)acetonitril und 5,25 ml Methyljodid werden in 70ml Dimethylformamid gelöst und in 2,5 Stunden unter Eiskühlung mit 2,7 g Natriumhydrid (80%) versetzt. Nach 3 Stunden bei 0 °C und 16 Stunden bei Raumtemperatur wird mit Eiswasser und Ethylacetat versetzt, mit 1 M Salzsäure  
20 angesäuert und die Ethylacetatphase mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingeengt. Es werden 6,1 g 2-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-methylpropionitril als Öl erhalten.

#### **2-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-methylpropionaldehyd**

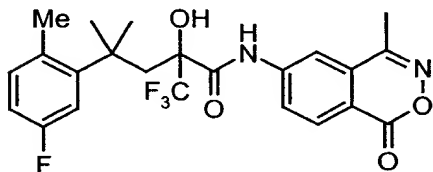
25 6,1 g 2-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-methylpropionitril, gelöst in 60 ml Toluol, werden bei -70°C in 45 Minuten mit 44 ml 1,2 M Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung in Toluol versetzt. Nach 4 Stunden bei -78 °C werden 120 ml Ethylacetat zugetropft. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt und dreimal mit 2 N Schwefelsäure und einmal mit Wasser gewaschen. Die Ethylacetatphase wird  
30 getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingeengt. Nach Destillation erhält man 5,3 g 2-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-methylpropionaldehyd vom Kp. 120 °C/ 0.031 hPa.

#### **4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure**

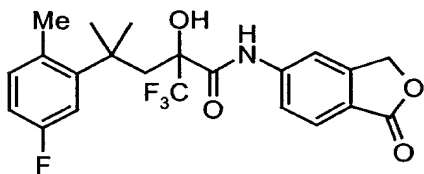
Eine Lösung von 8,04 ml 2-Diethylphosphono-2-ethoxyessigsäure-ethylester in 40ml Tetrahydrofuran wird unter Eiskühlung innerhalb von 20 Minuten mit 16,5 ml einer 2 M Lösung von Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran-Heptan-Toluol versetzt und 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Innerhalb von 30 Minuten wird  
5 eine Lösung von 5,2 g 2-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-methylpropionaldehyd in 30 ml Tetrahydrofuran bei 0°C dazugetropft. Nach 20 Stunden bei Raumtemperatur wird 2 N Schwefelsäure zugegeben, mit Ethylacetat extrahiert, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingeeengt. Das Rohprodukt wird mit 100 ml 2 M Natronlauge verseift. Man erhält 5 g Säure, die mit 450 ml 2 N Schwefelsäure  
10 unter starkem Rühren unter Rückfluss erhitzt wird. Nach Extraktion mit Ethylacetat und Waschen mit Wasser werden 4 g 4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure als gelbliches Öl erhalten.

**5-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]phthalid**  
15 950 mg 4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure in 15 ml Dimethylacetamid werden bei -10°C mit 0,322 ml Thionylchlorid versetzt, 30 Minuten bei -10 °C und 1 Stunde bei 0 °C gerührt und mit 750 mg 5-Aminophthalid vereinigt. Nach 16 Stunden bei Raumtemperatur wird mit 2 M Salzsäure und Ethylacetat versetzt, die organische Phase mit Wasser neutral  
20 gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingeeengt. Nach Chromatografie an Kieselgel mit Hexan-Ethylacetat (3:2) und Umkristallisation aus Diisopropylether werden 486 mg 5-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]phthalid vom Fp. 153 °C erhalten.

**6-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**  
25 wurde analog zum 5-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]phthalid unter Verwendung von 4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure und 6-Amino-2,3-benzoxazin-1-on erhalten, Fp. 186  
30 °C.

**Beispiel 1****6-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**

- 5 514 mg 6-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on in 10ml Dimethylformamid werden bei 0 °C mit 192 mg Cäsiumcarbonat und 0,44 ml Trifluormethyl(trimethyl)silan vereinigt. Nach 1 Stunde bei 0 °C und 16 Stunden bei Raumtemperatur wird erneut auf 0 °C abgekühlt und mit 1,3 ml einer 1 M Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung in
- 10 Tetrahydrofuran versetzt. Nach 30 Minuten bei 0°C wird 2 N Schwefelsäure und Ethylacetat zugegeben, die Ethylacetatphase mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingeeengt. Nach Chromatografie an Kieselgel mit Hexan-Ethylacetat (3:2) erhält man 220 mg 6-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on,
- 15 Fp. 175-176 °C.

**Beispiel 2****5-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]phthalid**

20

wird analog Beispiel 1 aus 5-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]phthalid erhalten, Fp. 165-168 °C.

**Beispiel 3**

25 6-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

## Vorstufen

### 2-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-2-methylpropionitril

Analog dem für 2-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-methylpropionitril beschriebenen  
 5 Verfahren wird 2-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-2-methylpropionitril synthetisiert, Kp.  
 100 °C/ 0.04 hPa.

### 2-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-2-methylpropionaldehyd

Analog dem für 2-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-methylpropionaldehyd  
 10 beschriebenen Verfahren wird 2-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-2-  
 methylpropionaldehyd, Kp. 120 °C/ 0.04 hPa, erhalten.

### 4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure

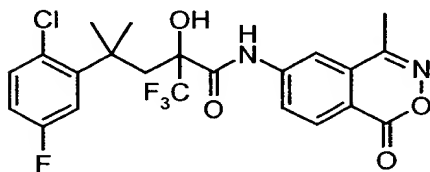
Analog dem für 4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure  
 15 beschriebenen Verfahren wird 4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-4-methyl-2-  
 oxovaleriansäure  
 als Öl erhalten.

### 6-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]-4-methyl-2,3- 20 benzoxazin-1-on

wird analog zu 5-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-  
 oxovaleroylamino]phthalid aus 4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-4-methyl-2-  
 oxovaleriansäure und 6-Amino-2,3-benzoxazin-1-on erhalten, Fp. 198-199 °C.

## 25 Beispiel 3

### 6-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2- trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on



wurde analog Beispiel 1 aus 6-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-4-methyl-2-  
 30 oxovaleroylamino]-2,3-benzoxazin-1-on erhalten, Fp. 201-203 °C.

**Beispiel 4****5-[4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-**

5 **trifluormethylvaleroylamino]phthalid**

**Vorstufen****2-(3-Fluorphenyl)-2-methylpropionitril**

10 Analog dem für 2-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-methylpropionitril beschriebenen Verfahren wird 2-(3-Fluorphenyl)-2-methylpropionitril synthetisiert, Kp. 102-103 °C/ 0.029 hPa.

**2-(3-Fluorphenyl)-2-methylpropionaldehyd**

15 Analog dem für 2-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-methylpropionaldehyd beschriebenen Verfahren wird 2-(3-Fluorphenyl)-2-methylpropionaldehyd, Kp. 120 °C/ 0.04 hPa, erhalten.

**4-(3-Fluorphenyl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure**

20 Analog dem für 4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure beschriebenen Verfahren wird 4-(3-Fluorphenyl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure als Öl erhalten.

**4-(3-Fluorphenyl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure-ethylester**

25 5,6 g 4-(3-Fluorphenyl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure und 0,197 ml Schwefelsäure in 150 ml Ethanol werden 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingeengt. Nach Kugelrohrdestillation werden 5,6 g 4-  
30 (3-Fluorphenyl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure-ethylester vom Kp. 130 °C/ 0.04 hPa erhalten.

**4-(3-Fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäureethylester**

- 5,3 g 4-(3-Fluorphenyl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure-ethylester in 60ml Dimethylformamid werden bei 0°C mit 3,25 g Cäsiumcarbonat und 4,63 ml
- 5 Trifluormethyl(trimethyl)silan vereinigt. Nach 1 Stunde bei 0 °C und 16 Stunden bei Raumtemperatur wird erneut auf 0 °C abgekühlt und mit 20 ml einer 1 M Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung in Tetrahydrofuran versetzt. Nach 30 Minuten bei 0 °C werden 2 N Schwefelsäure und Ethylacetat dazugegeben, die Ethylacetatphase mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingeeengt.
- 10 Nach Chromatografie an Kieselgel Hexan-Ethylacetat (20:1) und Kugelrohrdestillation erhält man 4,45 g 4-(3-Fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure-ethylester (Kp. 100 °C/ 0.04 hPa).

- 4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure-ethylester**
- 15 **4-(3-Fluor-4-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure-ethylester**

- 3,3 g 4-(3-Fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure-ethylester werden in 20 ml Trifluoressigsäure gelöst und bei 0 °C mit 0,84 ml
- 20 100 proz. Salpetersäure versetzt. Nach 3 Stunden bei 0 °C und 16 Stunden bei Raumtemperatur wird der Ansatz auf Eis gegossen, das Kristallisat abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisierung aus Hexan werden 2,5 g 4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure-ethylester vom Fp. 66-67 °C erhalten.
- 25 Aus der Mutterlauge fallen nach Chromatografie an Kieselgel mit Hexan-Ethylacetat (8:1) als erste Fraktion weitere 500 mg 4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure-ethylester und als zweite Fraktion 800 mg
- 30 4-(3-Fluor-4-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure-ethylester als Öl an.

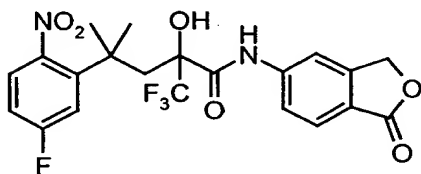
**4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure**

2,4 g 4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure-ethylester werden in 30 ml Ethanol gelöst und mit 60 ml 1 M Natronlauge vereinigt. Nach 2 Tagen bei Raumtemperatur wird eingeeengt, der Rückstand in Wasser gelöst, bei 0 °C angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die

5 Ethylacetatphase wird mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingeeengt. Nach Kristallisation aus Diisopropylether wird 4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure vom Fp. 130-131 °C erhalten.

10 **Beispiel 4**

**5-[4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]phthalid**



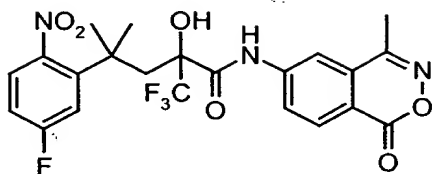
255 mg 4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-

- 15 trifluormethylvaleriansäure in 3 ml Dimethylacetamid werden bei 0 °C mit 0,105 ml Thionylchlorid versetzt, 30 Minuten bei 0 °C und 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und mit 300 mg 5-Aminophthalid vereinigt. Nach 16 Stunden bei Raumtemperatur wird mit 2 M Salzsäure und Ethylacetat versetzt, die organische Phase mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und
- 20 eingeeengt. Nach Chromatografie an Kieselgel mit Hexan-Ethylacetat (3:2) und Umkristallisation aus Diisopropylether werden 80 mg 5-[4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]phthalid erhalten, Fp. 200-201 °C.

25 **Beispiel 5**

**6-[4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**





wird analog zu Beispiel 4 aus 4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure und 6-Amino-2,3-benzoxazin-1-on erhalten, Fp. 208-210 °C.

5

### **Beispiel 6**

#### **5-[4-(3-Fluor-4-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]phthalid**

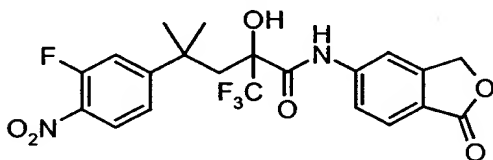
10

**4-(3-Fluor-4-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure** wird wie unter Beispiel 4 für 4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure beschrieben aus 4-(3-Fluor-4-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure-ethylester als Öl erhalten.

15

### **Beispiel 6**

#### **5-[4-(3-Fluor-4-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]phthalid**



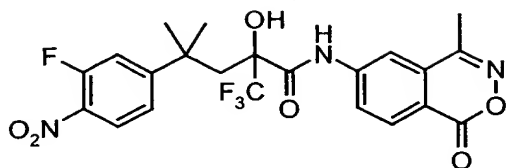
20

wird analog zu Beispiel 4 aus 4-(3-Fluor-4-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure und 5-Aminophthalid erhalten, Fp. 188-189 °C.

### **Beispiel 7**

#### **6-[4-(3-Fluor-4-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**

25



wird analog zu Beispiel 4 aus 4-(3-Fluor-4-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure und 6-Amino-2,3-benzoxazin-1-on erhalten, Fp. 236-237 °C.

5

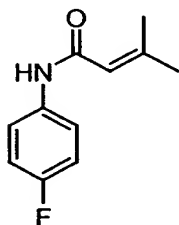
### Beispiel 8

#### 6-[4-(2-Brom-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-

#### trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

10

### 3-Methyl-2-butensäure-(4-fluorphenyl)amid



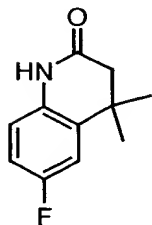
15

Eine Lösung von 10 .0 g (0.1 mol) 3-Methyl-2-butensäure in 200 mL THF wird mit 9.4 mL (0.1 mol) Chlorameisensäure-ethylester und 14.1 mL (0.1 mol) Triethylamin bei 0 °C versetzt. Nach 10 min bei Raumtemp. werden 10.6 mL (0.11 mol) 4-Fluoranilin dazu gegeben. Der Ansatz wird 1 h bei Raumtemp. gerührt, mit Wasser verdünnt und mit Essigester (1 L) extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Hexan-Essigester gereinigt. Ausbeute 18.8 g.

20

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) = 1.92 (d, 3H), 2.25 (d, 3H), 5.71 (sept, 1H), 7.02 (t, 2H), 7.13 (br., 1H), 7.50 (br., 2H).

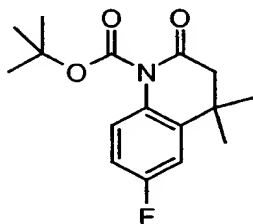
### 3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-6-fluor-2-chinolon



9.4 g (48.7 mmol) 3-Methyl-2-butensäure-(4-fluorphenyl)amid werden auf 130-140 °C erhitzt und portionsweise mit 9.6 g (73.5 mmol) Aluminiumtrichlorid versetzt. Nach beendeter Zugabe wird die Temp. noch 30 min bei 80 °C gehalten. Man läßt auf Raumtemp. abkühlen und behandelt vorsichtig mit 60 mL Eiswasser. Nach Zugabe von 150 mL Chloroform wird der Ansatz 15 min gerührt, mit verd. Salzsäure angesäuert und mit Chloroform extrahiert (3 x 150 mL). Die vereinigten organischen Extrakte werden mit ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 6.0 g.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) = 1.34 (s, 6H), 2.48 (s, 2H), 6.80 (dd, 1H), 6.88 (td, 1H), 7.02 (dd, 1H), 9.02 (br., 1H).

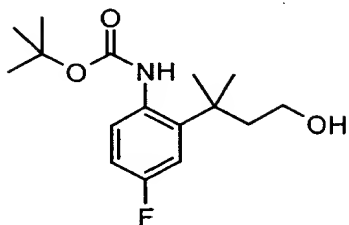
#### 1-tert-Butoxycarbonyl-3,4-dihydro-4,4-dimethyl-6-fluor-2-chinolon



Eine Lösung von 6.0 g (30.9 mmol) 3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-6-fluor-2-chinolon in 200 mL THF wird mit 8.8 g (40.2 mmol) Di-tert-butyldicarbonat und 4.9 g (40.2 mmol) DMAP versetzt. Nach 24 h bei Raumtemp. wird eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel mit Hexan-Essigester gereinigt: Ausbeute: 9.0 g.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) = 1.34 (s, 6H), 1.61 (s, 9H), 2.50 (s, 2H), 6.91 (m, 2H), 7.03 (dd, 1H).

#### 3-(2-tert-Butoxycarbonylamino-5-fluorphenyl)-3-methyl-1-butanol

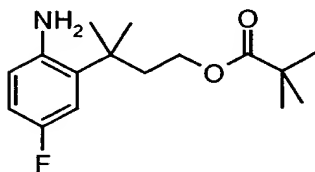


Zu einer Lösung von 44 g (0.15 mol) 1-*tert*-Butoxycarbonyl-3,4-dihydro-4,4-dimethyl-6-fluor-2-quinolinol in 1 L THF werden 375 mL (0.75 mol) einer wässrigen 2 M Lithiumhydroxid-Lösung gegeben. Nach 24 h bei Raumtemp. wird der Ansatz eingengt, mit 10 proz. Citronensäure auf pH 4 gebracht und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingengt. Säulenchromatographie des Rückstands an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 34.0 g 3-(2-*tert*-Butoxycarbonylamino-5-fluorphenyl)-3-methylbuttersäure [<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) = 1.62 (br.s, 15 H), 2.77 (s, 2H), 6.41 (br. 1H), 6.93 (td, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.20 (br. 1H)], die in 1 L THF gelöst und bei 0 °C mit 17 mL (121 mmol) Triethylamin und 11.5 mL (121 mmol) Chlorameisensäure-ethylester versetzt wird. Nach 10 min bei 0 °C werden 20.7 g (546 mmol) Natriumborhydrid dazu gegeben und 1 L MeOH langsam dazu getropft. Der Ansatz wird noch 30 min bei 0 °C gerührt, eingengt und mit Essigester verdünnt. Man wäscht mit ges. NaCl, trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und reinigt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Hexan-Essigester. Ausbeute: 6.7 g.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) = 1.40 (s, 6H), 1.51 (s, 9H), 2.06 (t, 2H), 3.49 (q, 2H), 6.32 (br. s, 1H), 6.91 (ddd, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.28 (br., 1H).

20

### 2,2-Dimethylpropionsäure-[3-(2-amino-5-fluorphenyl)-3-methyl]butylester



Eine Lösung von 6.7 g (22.7 mmol) 3-(2-*tert*-Butoxycarbonylamino-5-fluorphenyl)-3-methyl-1-butanol in 200 mL Pyridin werden bei 0 °C mit 5.6 mL Pivaloylchlorid versetzt. Nach 24 h bei Raumtemp. wird Wasser dazu gegeben und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Der Ansatz wird mit Essigester verdünnt, mit 10 proz. Citronensäure, Wasser, ges. NaHCO<sub>3</sub> und ges. NaCl gewaschen,

25

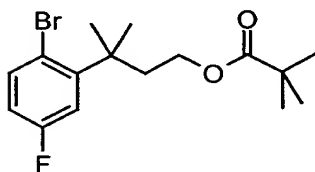
getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und i. Vak. eingengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 9.0 g 2,2-Dimethylpropionsäure-[3-(2-*tert*-butoxycarbonylamino-5-fluorphenyl)-3-methyl]butylester. 6.1 g (16 mmol) davon werden in 100 mL Dichlormethan gelöst und mit 30 mL Trifluoressigsäure

5 versetzt. Nach 30 min bei Raumtemp. wird der Ansatz mit Essigester verdünnt, mit Wasser, ges.  $\text{NaHCO}_3$  und ges.  $\text{NaCl}$  gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und i. Vak. eingengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 4.0 g Produkt.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 1.15 (s, 9H), 1.46 (s, 6H), 2.15 (t, 2H), 3.67 (br. 2H),

10 3.92 (t, 2H), 6.57 (dd, 1H), 6.75 (ddd, 1H), 6.92 (dd, 1H).

### 2,2-Dimethylpropionsäure-[3-(2-brom-5-fluorphenyl)-3-methyl]butylester



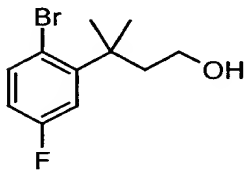
Eine Lösung von 1.9 g (8.5 mmol) Kupfer(II)bromid und 1.4 mL (7.0 mmol) *tert*-Butylnitrit in 10 mL Acetonitril wird auf 65 °C erwärmt und innerhalb von 10 min

15 mit einer Lösung von 2.0g (7.1 mmol) 2,2-Dimethylpropionsäure-[3-(2-amino-5-fluorphenyl)-3-methyl]butylester in 10 mL Acetonitril versetzt. Nach 5 min bei 65 °C läßt man auf Raumtemp. abkühlen, engt ein und reinigt den Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester: Ausbeute 1.6 g.

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 1.12 (s, 9H), 1.52 (s, 6H), 2.41 (t, 2H), 3.88 (t, 2H), 6.79 (ddd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.53 (dd, 1H).

### 3-(2-Brom-5-fluorphenyl)-3-methylbutanol



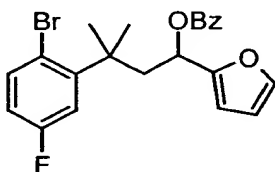
25

Bei -20 °C wird eine Lösung von 1.97 g (5.7 mmol) 2,2-Dimethylpropionsäure-[3-(2-brom-5-fluorphenyl)-3-methyl]butylester in 20 mL Toluol mit 11.9 mL (14.3 mmol) einer 1,2 M Diisobutylaluminiumhydrid-Toluol-Lösung versetzt. Nach 30

min bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  wird der Ansatz auf  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und mit 4 mL Isopropanol und 6 mL Wasser versetzt. Nach 2 h bei Raumtemp. wird der Ansatz filtriert und das Filtrat i. Vak. eingengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 1.25 g Produkt.

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 1.52 (s, 6H), 2.37 (t, 2H), 3.45 (q, 2H), 6.80 (ddd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H).

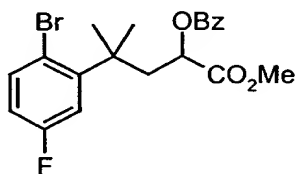
## 2-[1-Benzoyl-3-(2-brom-5-fluorphenyl)-3-methylbutyl]furan



- 10 Eine Lösung von 1.0 g (3.8 mmol) 3-(2-Brom-5-fluorphenyl)-3-methylbutanol in 24 mL Dichlormethan wird mit 8.5 mL DMSO, 2.66 mL (19.2 mmol) Triethylamin und 1.23 g (7.7 mmol) Pyridin-Schwefeltrioxid-Komplex behandelt. Nach 1 h bei Raumtemp. wird der Ansatz mit 30 mL ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  versetzt und nach 15 min mit 400 mL Ether extrahiert. Der Extrakt wird mit ges. NaCl gewaschen, getrocknet
- 15 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und i. Vak. eingengt. Der Rückstand (1.1 g) wird in 8 mL THF gelöst und bei  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  innerhalb von 30 min zu einer Lösung von 2-Furyllithium in 38 mL THF gegeben, die aus 0.85 mL Furan (11.5 mmol) und 7.7 mL (12.3 mmol) einer 1.6 M nBuLi-Hexan-Lösung nach A. Dondoni et al., *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5484 hergestellt wird. Nach 1.5 h bei  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  wird der Ansatz auf 50 mL
- 20 ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  gegossen und mit 400 mL MTBE extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und i. Vak. eingengt. Der Rückstand (1.1 g) wird in 40 mL Pyridin gelöst und zunächst mit 0.9 mL (7.7 mmol) Benzoylchlorid bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  versetzt. Nach 2 h bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  und 2 h bei Raumtemp. werden 30 mg DMAP dazu gegeben und nach weiteren 2 h bei Raumtemp. nochmals 0.9 mL (7.7
- 25 mmol) Benzoylchlorid. Nach 18 h bei Raumtemp. wird der Ansatz mit 3 mL Wasser versetzt und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird in 400 mL MTBE aufgenommen und die resultierende Lösung mit 10 proz. Citronensäure und ges. NaCl gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und i. Vak. eingengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 1.46 g
- 30 Produkt.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 1.52 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.53 (dd, 1H), 3.33 (dd, 1H), 6.10 (dd, 1H), 6.26 (m, 2H), 6.49 (ddd, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.48 (m, 1H), 7.81 (m, 2H).

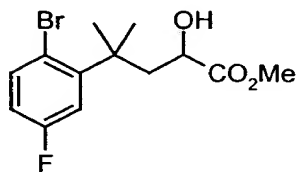
5 **2-Benzoyl-4-(2-brom-5-fluorphenyl)-4-methylvaleriansäure-methylester**



Eine Suspension von 10.9 g (50.8 mmol) Natriumperodat in 140 mL Wasser-Acetonitril-Tetrachlormethan (4:2:1) wird mit 45 mg (0.34 mmol) Ruthenium(IV)oxid-Hydrat versetzt. Nach 10 min gibt man eine Lösung von 2-[1-Benzoyl-3-(2-brom-5-fluorphenyl)-3-methylbutyl]furan in 40 mL Acetonitril dazu, rührt weitere 10 min und gießt den Ansatz auf 400 mL ges.  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ . Mit 10 proz. Citronensäure wird ein pH 5 eingestellt und der Ansatz mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird in 8 mL DMF aufgenommen und mit 0.42 mL (6.8 mmol) Methyljodid und 2.21 g (6.8 mmol) Cäsiumcarbonat behandelt. Nach 5 h bei Raumtemp. wird der Ansatz mit 600 mL MTBE verdünnt, mit 10 proz. Schwefelsäure und ges. NaCl gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und i. Vak. eingeeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 0.9 g Produkt.

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 1.58 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 2.55 (dd, 1H), 3.10 (dd, 1H), 3.72 (s, 3H), 5.21 (dd, 1H), 6.58 (ddd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.35-7.47 (m, 3H), 7.55 (m, 1H), 7.83 (m, 2H).

**4-(2-Brom-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methylvaleriansäure-methylester**



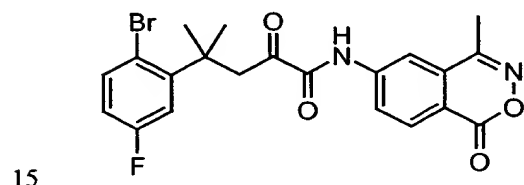
25

Eine Lösung von 0.9 g (2.13 mmol) 2-Benzoyl-4-(2-brom-5-fluorphenyl)-4-methylvaleriansäure-methylester in 50 mL MeOH wird mit 1.47 g (10.6 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Mit 10 proz.

Schwefelsäure wird der Ansatz angesäuert (pH 3) und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit ges. NaCl gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und i. Vak eingengt. Der Rückstand wird in 8 mL DMF aufgenommen und mit 1.92 g (5.9 mmol) Cäsiumcarbonat und 0.38 mL (5.9 mmol) Methyljodid 3 h bei  
 5 Raumtemp gerührt. Der Ansatz wird mit 10 proz. Citronesäure versetzt und mit MTBE extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. NaCl gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und i. Vak eingengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 250 mg Produkt.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 1.57 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 2.10 (dd, 1H), 2.51 (d, 1H), 2.82 (dd, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.96 (ddd, 1H), 6.81 (ddd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.55 (dd, 2H).

**6-[4-(2-Brom-5-fluorphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**



Zu einer Lösung von 250 mg (0.78 mmol) 4-(2-Brom-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methylvaleriansäure-methylester in 10 mL Dichlormethan werden 663 mg (1.56 mol) 1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on (Dess-Martin-Periodinan, vgl. D.B. Dess, J.C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277) gegeben. Nach 1.5 h bei Raumtemp. wird der Ansatz mit 150 mL MTBE verdünnt, mit einer Lösung von 1.2 g  $\text{NaHCO}_3$  und 4.0 g  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  in 50 mL Wasser, ges.  $\text{NaHCO}_3$  und ges. NaCl gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und i. Vak. eingengt. Der Rückstand (250 mg) wird in 16 mL THF-EtOH (1:1) aufgenommen und mit 3.9 mL (3.9 mmol) einer 1 M Natronlauge versetzt. Nach  
 20 30 min wird der Ansatz i. Vak. konzentriert, mit 20 mL Wasser verdünnt und mit MTBE gewaschen. Die wässrige Phase wird mit 10 proz. Schwefelsäure angesäuert (pH 2) und mit 100 mL Essigester und 100 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet ( $\text{NaSO}_4$ ) und i. Vak. eingengt. Zu der Lösung des Rückstands (230 mg) in 5 mL Dimethylacetamid  
 30 werden bei  $-6^\circ\text{C}$  0.06 mL (0.92 mmol) Thionylchlorid getropft. Nach 20 min bei

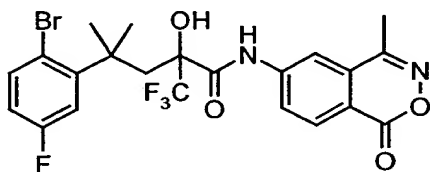


-6° C werden 201 mg (1.14 mmol) 6-Amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on dazu gegeben. Der Ansatz wird 15 h bei Raumtemp. gerührt, mit 50 mL 10 proz. Citronensäure angesäuert und mit 150 mL MTBE ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i.  
 5 Vak. eingengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 290 mg Produkt.

<sup>1</sup>H-NMR ([D]<sub>6</sub>-DMSO), δ (ppm) = 1.57 (s, 6H), ~2.5 (s, 3H; unter dem DMSO-Signal), 3.89 (s, 2H), 7.03 (ddd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.33 (m, 2H), 11.03 (br., 1H);

10 MS (CI) m/z = 461, 463 (M<sup>+</sup>).

**6-[4-(2-Brom-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**



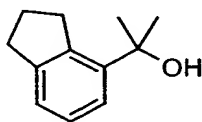
15 Zu einer Lösung von 290 mg (0.63 mmol) 6-[4-(2-Brom-5-fluorphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on in 7 mL DMF werden 0.23 mL (1.25 mmol) Trifluormethyl(trimethyl)silan und 256 mg (0.79 mmol) Cäsiumcarbonat bei 0 ° C gegeben. Nach 24 h wird die gleiche Menge an Silan und Base hinzu gefügt und weitere 24 h bei Raumtemp. gerührt. Der Ansatz  
 20 wird mit 150 mL Essigester verdünnt, mit Wasser und ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingengt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands an Kieselgel liefert 230 mg Produkt.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) = 1.55 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.10 (br. s, 1H), 6.63 (ddd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H),  
 25 8.33 (d, 1H), 8.52 (br.s, 1H);

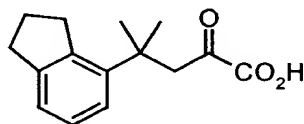
MS (CI) m/z = 531, 533 (M<sup>+</sup>).

**Beispiel 9**

6-[4-(Indan-4'-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-  
 30 2,3-benzoxazin-1-on

**4-(1-Hydroxy-1-methylethyl)indan**

- Zu einer Lösung von 1.6 g (10 mmol) 4-Acetylindan (F. Dallacker, J. Van Wersch, *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 2565) in 40 mL THF werden bei 0 °C 10 mL (14 mmol) einer 1.4 M Methylmagnesiumbromidlösung in Toluol-THF (3:1) getropft. Nach 30 min bei 0 °C und 1.5 h bei Raumtemp. wird der Ansatz mit 200 mL Essigester verdünnt, mit 1 M Salzsäure, und ges. NaCl gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und i. Vak. eingengt. Säulenchromatographie des Rückstands an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 0.64 g Produkt.
- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 1.64 (s, 6H), 1.74 (s, 1H), 2.07 (pent, 2H), 2.90 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 7.11-7.19 (m, 2H), 7.29 (m, 1H).

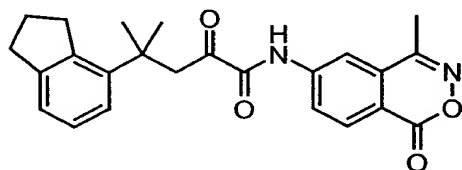
**6-[4-(Indan-4'-yl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure**

- 0.63 g (3.4 mmol) 4-(1-Hydroxy-1-methylethyl)indan werden mit 0.96 g (5.1 mmol) 2-Trimethylsiloxyacrylsäure-ethylester (H. Sugimura, K. Yoshida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 3209) in 20 mL Dichlormethan vorgelegt und bei -70 °C mit 0.31 mL (2.6 mmol) Zinn(IV)chlorid behandelt. Nach 20 min bei -70 °C wird der Ansatz in halbkonzentrierte Kaliumcarbonat-Lösung gegossen und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit ges. NaCl, gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und i. Vak. eingengt. Man erhält 0.89 g eines Öls, das in 30 mL EtOH-THF (2:1) gelöst und mit 12.8 mL (12.8 mmol) 1 M NaOH zur Reaktion gebracht wird. Nach 2 h bei Raumtemp. wird der Ansatz i. Vak. eingengt und der Rückstand in 30 mL Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wird mit Ether gewaschen und mit 50 mL 1 M Salzsäure angesäuert. Extraktion mit Essigester, Trocknen ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und Einengen liefert 0.64 g Säure.

-42-

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 1.52 (s, 6H), 2.07 (pent, 2H), 2.85 (t, 2H), 3.08 (t, 2H), 3.42 (s, 2H), 5.02 (br.), 7.04-7.17 (m, 3H).

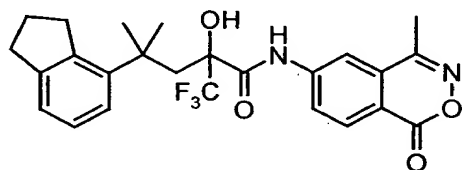
**6-[4-(Indan-4'-yl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**



0.63 g (2.6 mmol) 6-[4-(Indan-4'-yl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure und 0.69 g (3.9 mmol) 6-Amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on werden wie in Beispiel 1 beschrieben in 0.31 g Produkt übergeführt.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 1.56 (s, 6H), 2.08 (pent, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.83 (t, 2H), 3.12 (t, 2H), 3.52 (s, 2H), 7.07-7.17 (m, 3H), 7.72 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.87 (br. s, 1H).

**6-[4-(Indan-4'-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**



In Anlehnung an die Vorschriften von Beispiel 1 werden 0.31 g (0.77 mmol) 6-[4-(Indan-4'-yl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on mit 0.56 mL (3.1 mol) Trifluormethyl(trimethyl)silan und 626 mg (1.9 mmol) Cäsiumcarbonat in 9 mL DMF umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester werden 90 mg Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 1.47 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.76-2.92 (m, 4H), 2.96 (s, 1H), 3.17 (t, 2H), 7.14 (m, 4H), 7.63 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.88 (br. s, 1H);

MS (CI)  $m/z$  = 475 ( $\text{MH}^+$ ).

6-[4-(5-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

6-[4-(2-Cyano-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

5 6-[4-(2-Ethenyl-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

6-[4-(2-Ethyl-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

10 6-[4-(5-Fluor-2-phenylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

6-[4-{5-Fluor-2-(furan-2'-yl)phenyl}-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

6-[4-(2-Brom-3,5-difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

15

### Beispiel 10

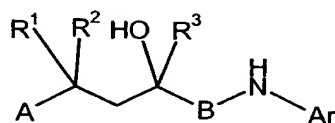
Im Glucocorticoidrezeptor - (GR) - Bindungstest unter Verwendung von Cytosolpräparationen aus Thymushomogenaten der Ratte und von 10 nM [<sup>3</sup>H]-  
20 Dexamethason als Bezugssubstanz (vgl. Lefebvre et al. J. Steroid. Biochem., 33, 557-563, 1989) zeigen die Verbindungen der Formel 1 eine hohe bis sehr hohe Affinität zum GR (siehe Tabelle).

Tabelle für GR-Werte

Verbindung	IC50 mol/l
Beispiel 5	$2.8 \times 10^{-8}$
Beispiel 7	$1.5 \times 10^{-8}$
Dexamethason	$2.0 \times 10^{-8}$

## Patentansprüche

### 1. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



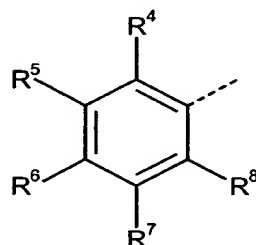
(I)

worin

$R^1$  und  $R^2$  gleich oder verschieden sind und für ein Wasserstoffatom, eine  $C_1$ - $C_5$ -Alkylgruppe oder, gemeinsam mit dem C-Atom der Kette, für einen Ring mit insgesamt 3-7 Gliedern stehen,

$R^3$  für eine  $C_1$ - $C_5$  Alkylgruppe oder eine geradkettige oder verzweigte, teilweise oder vollständig fluoriierte  $C_1$ - $C_5$  Alkylgruppe stehen,

A für die Gruppe



(die unterbrochene Linie bedeutet die Verknüpfungsstelle),

worin

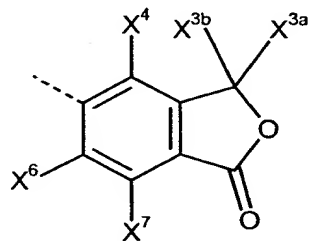
$R^4$  bis  $R^8$  gleich oder verschieden voneinander sind und ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine Nitrogruppe, eine  $COOR^9$ -Gruppe, wobei  $R^9$  für ein Wasserstoffatom, eine  $C_1$ - $C_5$ -Alkylgruppe oder eine Benzylgruppe steht, eine  $CONR^{10}$ -Gruppe, wobei  $R^{10}$  für ein Wasserstoffatom oder eine  $C_1$ - $C_5$ -Alkylgruppe steht, eine geradkettige oder verzweigte  $C_1$ - $C_5$ -Alkylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte  $C_2$ - $C_5$ -Alkenylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte  $C_2$ - $C_5$ -Alkynylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte, teilweise oder vollständig durch Fluoratome substituierte  $C_1$ - $C_5$ -Alkylgruppe, eine  $C_1$ - $C_5$ -Acylgruppe, einen Arylrest oder einen Heteroarylrest bedeuten,

oder

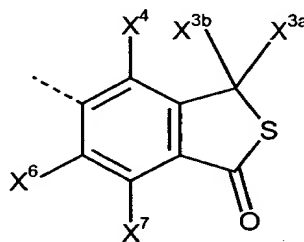
$R^4$  und  $R^5$  gemeinsam mit den beiden Kohlenstoffatomen des Ringes A einen gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen Ring mit insgesamt 5-7 Gliedern bedeuten,

B für eine Carbonyl- oder eine  $CH_2$ -Gruppe und

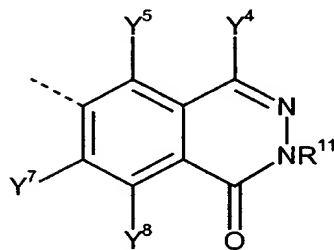
5 Ar für ein Ringsystem, ausgewählt aus der Gruppe der allgemeinen Teilformeln 1-4, stehen,



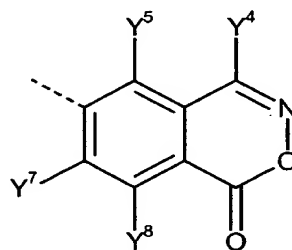
1



2



3



4

10

worin

die Reste  $X^{3a}$ ,  $X^{3b}$ ,  $X^4$ ,  $X^6$ ,  $X^7$  (in den Teilformeln 1 und 2) und  $Y^4$ ,  $Y^5$ ,  $Y^7$ ,  $Y^8$  (in den Teilformeln 3 und 4)

15

gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte  $C_1$ - $C_5$ -Alkylgruppe, oder eine geradkettige oder verzweigte, teilweise oder vollständig fluorierte  $C_1$ - $C_5$  Alkylgruppe bedeutet,

die Reste  $X^4$ ,  $X^6$ ,  $X^7$  (in den Teilformeln 1 und 2) oder  $Y^5$ ,  $Y^7$ ,  $Y^8$  (in den Teilformeln 3 und 4)

20

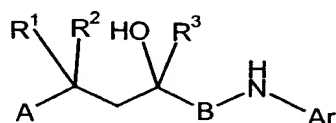
gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxygruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxygruppe oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkanoyloxygruppe bedeuten, und

R<sup>11</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe bedeutet,

- 5 sowie deren Racemate oder getrennt vorliegenden Stereoisomeren und für den Fall, daß B für eine CH<sub>2</sub>-Gruppe steht, deren physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I mit Säuren für die Herstellung eines Arzneimittels mit entzündungshemmender Wirkung.

## 2. Verbindungen der allgemeinen Formel I

10



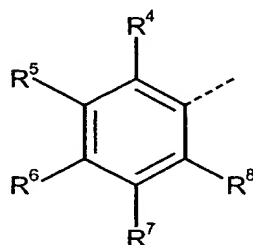
(I)

worin

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und für ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe oder, gemeinsam mit dem C-Atom der Kette, für einen Ring mit insgesamt 3-7 Gliedern stehen,

R<sup>3</sup> für eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> Alkylgruppe oder eine geradkettige oder verzweigte, teilweise oder vollständig fluoriierte C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> Alkylgruppe stehen,

A für die Gruppe



(die unterbrochene Linie bedeutet die Verknüpfungsstelle), worin

- 15 R<sup>4</sup> bis R<sup>8</sup> gleich oder verschieden voneinander sind und ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine Nitrogruppe, eine COOR<sup>9</sup>-Gruppe, wobei R<sup>9</sup> für ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe oder eine Benzylgruppe steht, eine CONR<sup>10</sup>-Gruppe, wobei R<sup>10</sup> für ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe steht, eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte C<sub>2</sub>-
- 20



-48-

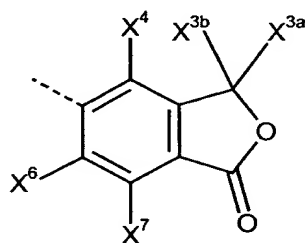
C<sub>5</sub>-Alkenylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkynylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte, teilweise oder vollständig durch Fluoratome substituierte C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Acylgruppe, einen Arylrest oder einen Heteroarylrest bedeuten,

5 oder

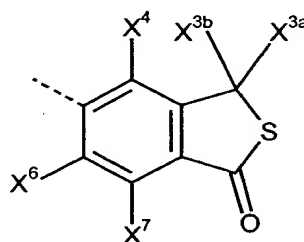
R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam mit den beiden Kohlenstoffatomen des Ringes A einen gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen Ring mit insgesamt 5-7 Gliedern bedeuten,

B für eine Carbonyl- oder eine CH<sub>2</sub>-Gruppe und

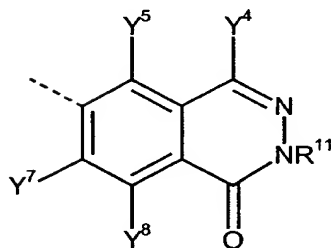
10 Ar für ein Ringsystem, ausgewählt aus der Gruppe der allgemeinen Teilformeln 1-4, stehen,



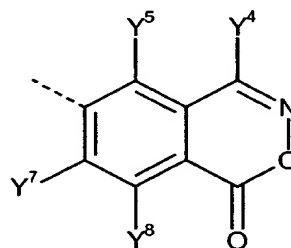
1



2



3



4

15

worin

die Reste X<sup>3a</sup>, X<sup>3b</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup> (in den Teilformeln 1 und 2) und Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>7</sup>, Y<sup>8</sup> (in den Teilformeln 3 und 4)

20

gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe, oder eine geradkettige oder

verzweigte, teilweise oder vollständig fluorierte  $C_1-C_5$  Alkylgruppe bedeutet,

die Reste  $X^4$ ,  $X^6$ ,  $X^7$  (in den Teilformeln 1 und 2) oder  $Y^5$ ,  $Y^7$ ,  $Y^8$  (in den Teilformeln 3 und 4)

- 5 gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxygruppe, eine  $C_1-C_5$ -Alkoxygruppe oder eine  $C_1-C_5$ -Alkanoyloxygruppe bedeuten, und  $R^{11}$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_1-C_5$ -Alkylgruppe bedeutet,

- sowie deren Racemate oder getrennt vorliegenden Stereoisomeren und für den  
 10 Fall, daß B für eine  $CH_2$ -Gruppe steht, deren physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I mit Säuren mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste  $R^4$  bis  $R^8$  eine  $COOR^9$ -Gruppe, wobei  $R^9$  für ein Wasserstoffatom, eine  $C_1-C_5$ -Alkylgruppe oder eine Benzylgruppe steht, eine  $CONR^{10}$ -Gruppe, wobei  $R^{10}$  für ein Wasserstoffatom  
 15 oder eine  $C_1-C_5$ -Alkylgruppe steht, eine Aryl- oder Heteroarylgruppe bedeutet oder  $R^4$  und  $R^5$  gemeinsam mit den beiden Kohlenstoffatomen des Ringes A einen gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen Ring mit insgesamt 5-7 Gliedern bedeuten.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 2, dadurch  
 20 gekennzeichnet, daß Ar für ein Ringsystem der Teilformeln 1 oder 4 steht.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1  
 6-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-  
 4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on  
 5-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-  
 25 trifluormethylvaleroylamino]phthalid  
 6-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-  
 methyl-2,3-benzoxazin-1-on  
 5-[4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-  
 trifluormethylvaleroylamino]phthalid  
 30 6-[4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-  
 methyl-2,3-benzoxazin-1-on

5-[4-(3-Fluor-4-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]phthalid

6-[4-(3-Fluor-4-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

5 6-[4-(2-Brom-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

6-[4-(Indan-4'-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

10 6-[4-(5-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

6-[4-(2-Cyano-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

6-[4-(2-Ethenyl-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

15 6-[4-(2-Ethyl-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

6-[4-(5-Fluor-2-phenylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

20 6-[4-(5-Fluor-2-(furan-2'-yl)phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

6-[4-(2-Brom-3,5-difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

5. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 2 und der Verbindungen nach Anspruch 3 für die Herstellung von Arzneimitteln.

25 6. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 2 und 3 für die Herstellung eines Arzneimittels mit entzündungshemmender Wirksamkeit.

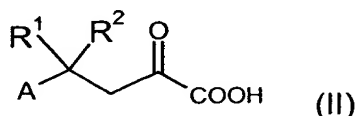
7. Pharmazeutische Präparate enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 2 oder 3 sowie pharmazeutisch  
30 verträgliche Träger.

8. Verwendung mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung mindestens einer der Erkrankungen, die größtenteils mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- 5 (i) Lungenerkrankungen
- (ii) Rheumatische Erkrankungen / Autoimmunerkrankungen / Gelenkerkrankungen
- (iii) Allergien
- (iv) Gefäßentzündungen (Vaskulitiden)
- 10 (v) Dermatologische Erkrankungen
- (vi) Nierenerkrankungen
- (vii) Lebererkrankungen
- (viii) Gastrointestinale Erkrankungen
- (ix) Proktologische Erkrankungen
- 15 (x) Augenerkrankungen
- (xi) Erkrankungen des Hals-Nasen-Ohren-Bereiches
- (xii) Neurologische Erkrankungen
- (xiii) Bluterkrankungen
- (xiv) Tumorerkrankungen
- 20 (xv) Endokrine Erkrankungen
- (xvi) Transplantationen
- (xvii) Schwere Schockzustände
- (xviii) Substitutionstherapie bei Nebenniereninsuffizienz
- (xix) Emesis
- 25 (xx) Schmerzen bei entzündlicher Genese (z.B. Lumbago)

9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 und 2 dadurch gekennzeichnet, daß eine  $\alpha$ -Ketocarbonsäure der allgemeinen Formel II

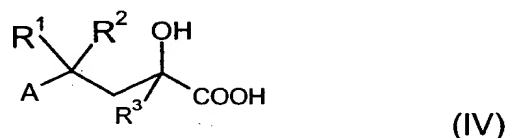
30



worin A, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben,  
entweder  
gegebenenfalls verestert, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin R<sup>3</sup> die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat und R<sup>12</sup>  
eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe bedeutet,  
in Gegenwart eines Katalysators wie z.B. Fluorid-Salzen oder basischen  
10 Verbindungen wie Alkalicarbonaten oder mit einer Alkylmetallverbindung,  
beispielsweise einem Grignard-Reagenz oder einem Lithiumalkyl, zu einer  
Verbindung der Formel IV



15 umgesetzt wird, gegebenenfalls der Ester wieder gespalten wird und  
anschließend mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V



wobei R<sup>9</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> Acylgruppe bedeutet und Ar die  
in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat,  
umgesetzt wird, wobei anschließend der Rest R<sup>9</sup> abgespalten wird  
oder

25 direkt mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



wobei R<sup>9</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> Acylgruppe bedeutet und Ar die  
30 in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat,

-53-

gegebenenfalls nach Aktivierung der Säurefunktion durch z.B. Überführung in das Säurechlorid, umgesetzt wird, wobei anschließend in beliebiger Reihenfolge der Rest  $R^9$  abgespalten wird und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III

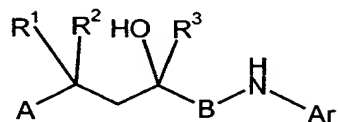
5



10 worin  $R^3$  und  $R^{12}$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, in Gegenwart eines Katalysators wie z.B. Fluorid-Salzen oder basischen Verbindungen wie Alkalicarbonaten oder mit einer Alkylmetallverbindung, beispielsweise einem Grignard-Reagenz oder einem Lithiumalkyl, umgesetzt wird.

## Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I



- 5 als nicht steroidale Entzündungshemmer, neue nicht steroidale Entzündungshemmer sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre pharmazeutische Verwendung.